

# 新框架构建抗衰老药物的筛选

**本报讯** 近日,电子科技大学医学院衰老中心副研究员鲜波课题组联合四川省人民医院神经内科、北京市疾控中心的研究团队,聚焦抗衰老药物的表型药物发现工作,构建了一个新的机器学习框架,为解决抗衰老药物研发中的复杂科学问题提供了全新的视角与方案。相关成果发表于《细胞—衰老》。

尽管目前已鉴定出多个与寿命调控密切相关的关键分子靶点,如mTOR等,但围绕这些靶点开展的抗衰老药物研发往往面临较高的失败率。这主要源于衰老本身是一个高度复杂且多层次调控的生物学过程,单一靶点的干预策略往往难以全面覆盖其多维调控网络,导致治疗效果受限。

近年来,表型驱动的药物发现策略



图片来源:视觉中国

(PDD)重新受到关注,并在复杂疾病研究中展现出巨大潜力。PDD不依赖靶点先验知识,而是通过观察整体生物表型变化筛选活性化合物,具备识别多靶点分子的天然优势,为治疗多因素驱动的复杂疾病提供了新的路径。

这项研究深入探讨了如何针对抗

衰老化合物这种数据稀疏且噪声较高的特殊数据集开展有效的特征工程。研究团队基于集成学习从化合物的整体拓扑结构、局部化学环境及药效团特征3个层面进行解析,并结合与抗衰老表型相关的特征重要性进行加权整合,

从而实现了更具针对性的特征表达,显著增强了分子指纹在抗衰老化合物筛选任务中的判别力与实用性。

研究团队从天然活性化合物、中药化合物以及美国食品药品监督管理局批准药物数据库中筛选出一系列候选化合物,并对其中排名靠前的6种化

物进行了深入测试。测试结果显示,这6种化合物均能在热休克应激条件下延长模式生物线虫的寿命,其中4种化合物(百里醌、重楼皂苷VI、美迪松、白花前胡素C)均可以直接延长线虫的健康寿命。

这项研究不仅验证了基于表型的药物发现策略在应对抗衰老这一高度复杂、需多靶点协同调控的生物系统中的独特优势与广阔应用前景,也针对抗衰老化合物数据稀疏、特征难以提取的问题,提出了一种创新性的特征工程方法。该方法为提高候选分子的筛选效率与准确性提供了技术支撑,为未来抗衰老药物的研发提供了有价值的理论参考与方法借鉴。  
**(杨晨)**

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1111/acel.70116>

## 大脑根据需求 调节淋巴网络构建的机制

**本报讯** 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)研究员杜久林、副研究员李佳课题组,联合上海交通大学医学院附属瑞金医院主任医师尚寒冰课题组,首次发现脑膜淋巴系统发育的大脑调控机制,为神经—免疫系统互作研究提供了新认知。近日,相关研究成果发表于《细胞》。

1787年,意大利解剖学家首次描述了人脑膜淋巴系统。但直到2015年,芬兰赫尔辛基大学与美国华盛顿大学的两个团队才分别系统研究了脑膜淋巴系统的结构与相关功能。此后近10年的研究表明,脑膜淋巴系统是大脑的“排污网络”,通过清除代谢废物、运输免疫细胞等方式维持大脑内稳态,但其发育调控机制仍待解答。

研究团队利用脊椎动物斑马鱼在体长时间成像的优势,结合多种实验方法,发现上调大脑神经活动可显著增强位于软脑膜的脑膜淋巴内皮细胞(muLEC)发育,抑制神经活动则导致muLEC发育受损。

血管内皮生长因子C(Vegfc)是淋巴系统发育必需的因子。以此为线索,研究团队鉴定出特异性表达Vegfc的胶质细胞亚

群。这些细胞延伸出的纤维直达脑膜表面,是脑内Vegfc的主要来源。这些细胞的缺失会导致muLEC无法正常发育,而上调其Vegfc信号则显著增强muLEC发育。同时,这些细胞的活动及其Vegfc的表达水平受到神经活动的调节。

研究团队进一步发现,胶质细胞亚群分泌的Vegfc前体转化为成熟形式的Vegfc(mVegfc),需要位于脑膜的成纤维细胞分泌的胶原蛋白和钙结合表皮生长因子结构域1协同作用。这种跨组织间的协作能够将mVegfc精确限制在脑膜上,进而确保muLEC仅分布于脑表面而不会侵入脑实质。

研究团队表示,大脑不仅是神经信息处理中心,也是自身微环境的“协调者”。该研究揭示了一条全新的“神经—胶质—成纤维细胞—淋巴”调控轴,解释了大脑根据功能需求动态调节淋巴网络构建的机制,为研究脑—免疫互作提供了新框架,同时诠释了脑膜淋巴系统只定位在脑膜而不侵入脑实质的原因所在。**(江庆龄)**

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.04.008>

**本报讯** 中山大学教授邝栋明、副教授魏媛团队与合作者首次系统揭示了低碳饮食、抑制葡萄糖代谢这一看似能“饿死”肿瘤的策略,反而可能通过外泌体将多功能信号调控蛋白TRAIL传递至肺部,显著增加肿瘤肺转移的风险。相关研究近日在线发表于《细胞》。

传统观点认为,活跃的葡萄糖代谢为肿瘤的生长和扩散提供了能量支持,因此抑制糖代谢的低碳饮食近年来被视为一种潜在的抗肿瘤策略。然而,邝栋明团队通过分析涵盖15种肿瘤类型的大规模患者数据,有了新发现——原发肿瘤葡萄糖代谢活性较低的患者,术后两年内复发风险显著升高。

值得注意的是,尽管葡萄糖限制会促进肿瘤向肺部转移,但最终在肺部形成的转移灶并非由原本葡萄糖受限的肿瘤细胞直接形成。论文通讯作者邝栋明提出假设:葡萄糖代谢受限的肿瘤细胞可能并非直接具备更强的转移能力,而是通过“旁观者效应”影响其邻近的正常代谢肿瘤细胞,从而间接促进转移。

围绕这一假说,研究团队设计了体内转移模型并反复验证,最终

证实葡萄糖代谢活性低的肿瘤细胞可通过外泌体—免疫轴重塑远端免疫环境,促进代谢正常的细胞发生肺转移。这一发现深化了学界对“代谢—免疫—转移”之间因果链条的理解,也为肿瘤代谢靶向治疗策略的优化提供了理论依据与实验支持。

研究团队通过机制研究提出了干预策略。在多个动物模型中,阻断TIGIT信号通路不仅显著减轻了肺部转移负担,而且对原位肿瘤的生长起到抑制作用,这提示TIGIT是干预代谢应激相关转移的潜在新靶点。

此外,该研究还提出血浆外泌体TRAIL可作为预测肝癌肺转移的高效生物标志物,为肿瘤患者的早期筛查、干预评估以及靶向治疗提供了全新思路。**(朱汉斌 郑钰)**

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.027>

肿瘤患者过度“控糖”可能促进肺转移